

GLUTAMATO ASPECTOS NEURONALES

*Sonia Luz Albarracín C.
Leonardo R. Lareo*

1. INTRODUCCIÓN

En la naturaleza se han identificado más de 300 moléculas de tipo aminoácidos, no todos ellos codificados genéticamente y por tanto no asociados estructuralmente a proteínas. Aunque en la mayoría de los organismos, se reconocen 20 aminoácidos con codificación genética, en algunos microorganismos se han identificado hasta 22 aminoácidos genéticamente codificados. Así, en las células eucarióticas, se han aislado otros aminoácidos que se sintetizan a partir de los genéticamente codificados y pueden constituir parte de sus proteínas. Otros cumplen funciones metabólicas específicas como precursores de moléculas nitrogenadas.

De todo este conjunto molecular, se destaca un aminoácido fundamental para los procesos vitales como los conocemos. Tiene un papel único en la incorporación del nitrógeno a los esqueletos de carbono de los aminoácidos no esenciales y es fundamental en los procesos de deaminación, y de detoxificación por remoción de los iones amonio (NH_4^+). Este particular aminoácido es el ácido glutámico (Glu, E), una de las más abundantes moléculas de la naturaleza, y junto con el ácido aspártico (Asp, D) son moléculas consideradas aminoácidos

dicarboxílicos. En su forma fisiológica, el ácido glutámico se encuentra como glutamato y debido a la presencia de tres grupos atómicos con posibilidad de adquirir carga, tiene igual número de formas químicas, además de su forma como zwitterión. Esto le confiere propiedades de adaptabilidad estructural que permiten explicar su abundancia en la materia viva, en especial para su enantiómero L-Glu. Dentro de la amplia gama de funciones de este aminoácido “sobresaliente” se encuentra la de ser esencial para el funcionamiento del sistema nervioso central, lo cual constituye el tema principal de este capítulo.

Antes de iniciar, es necesario hacer mención a la propuesta reciente de que el glutamato es una de las moléculas responsables de la evolución del cerebro desde los primates hasta la hominización en sí misma (Burki & Kaessmann, 2004). Los autores demuestran cómo la evolución del cerebro, desde prosimios y primates hasta el cerebro homínido, se lleva a cabo paralelamente a la evolución adaptativa de los genes de algunas enzimas responsables del metabolismo del glutamato, principalmente la glutamato deshidrogenasa mitocondrial y la citosólica. Por lo anterior, se hace pertinente una revisión en este capítulo sobre los procesos metabólicos y fisiológicos del glutamato en el sistema nervioso central.

2. EL CEREBRO HUMANO

En el sistema nervioso central (SNC) residen todas las funciones superiores del ser humano, tanto las cognitivas como las emocionales. Está formado por el encéfalo (constituido por cerebro, cerebelo y tronco encefálico) y la médula espinal con los nervios periféricos. Se encuentra protegido en su parte superior por el cráneo y en la parte inferior por la columna vertebral. En los seres humanos, el cerebro es un órgano que tiene un peso entre 1,3 y 1,4 kg en la edad adulta representando el 2% del peso de un adulto masculino promedio de 70 kg. En recién nacidos el peso está entre 350 a 400 g. Con respecto al volumen, tiene en promedio 1700 mL de los cuales un 80% corresponde a la masa encefálica, 10% a sangre y el restante 10% a líquido cerebroespinal (Rengachary & Ellenbogen, 2005).

El cerebro, como órgano, está constituido por dos tipos de células: las neuronas y la glía. Aunque el número de neuronas que constituyen un cerebro es un dato siempre aproximado - debido, tanto a la propia variabilidad biológica como también a los métodos empleados para hacer los estimados. Sin embargo, se han calculado en promedio entre 100 billones y un trillón, o sea entre 10^{11} y 10^{12} neuronas. Las células gliales en el SNC de los vertebrados se pueden clasificar en macroglía y microglía (Lent *et al.*, 2012) y su número estimado es entre 10 y

50 veces el número de neuronas; es decir, el cerebro completo estará constituido, aproximadamente, por 1×10^{12} y 5×10^{13} células.

Por otro lado, una de las características más relevantes del cerebro como órgano y de sus células es la capacidad de conectividad para formar circuitos, mediados por sinapsis neuronales, en promedio 10^{14} (Lent *et al.*, 2012). Sin embargo, en los últimos años también se ha descrito un nivel de conectividad particular entre las células gliales mediado por el transporte iónico con funciones regulatorias específicas.

3. LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

El cerebro está protegido del paso de sustancias por una estructura dinámica y compleja denominada barrera hematoencefálica (BHE) (BBB nas siglas do nome em inglês, Brain Blood Barrier) (Abbott, 2013).

La barrera hematoencefálica limita el influjo al cerebro de sustancias químicas del torrente sanguíneo y es un complejo conjunto de membranas intrinsecamente vinculadas entre sí, entre las que se encuentran: células endoteliales del sistema sanguíneo cerebral, células epiteliales del plexo coroideo, las membranas aracnoides y los astrocitos. Todas estas estructuras forman una capa conectada por uniones estrechas. Esta barrera es prácticamente impermeable ya que la mayoría de las sustancias tienen una muy limitada difusión. Sin embargo, la BHE cuenta con diversos mecanismos especializados de transporte que facilitan el influjo y eflujo de algunas moléculas (Abbott, 2013). Por ejemplo, en el caso del glutamato, la BHE es prácticamente impermeable ya que este aminoácido ingresa al cerebro por difusión simple en menos del 1% de la concentración plasmática. Por lo anterior, este proceso restringido de difusión es, aparentemente, independiente de la concentración plasmática de glutamato (Price *et al.*, 1984).

Los sistemas transportadores para aminoácidos existentes en la BHE se han agrupado en un sistema L1 que transporta aminoácidos neutros, un sistema Y⁺ que transporta los aminoácidos básicos, un sistema X⁻ que transporta los aminoácidos dicarboxílicos y un sistema T que transporta hormonas tiroideas (Sharif *et al.*, 2018).

El sistema X⁻ de alta afinidad, que transporta el glutamato del plasma hacia el cerebro, tiene dos formas: una dependiente y otra independiente de sodio, ambas de baja capacidad, saturables y con competitividad entre el aspartato y el glutamato. Aunque aún no se ha identificado la molécula protei-

ca que hace el transporte del glutamato, se ha evidenciado que existe en la membrana luminal capilar. Por otro lado, se ha demostrado la existencia de un sistema que transporta el glutamato del cerebro al plasma que es dependiente de sodio y también es saturable (Lee *et al.*, 1998). La capacidad transportadora del sistema X⁻ es significativamente menor que la de los sistemas L1 y Y⁺. Un aspecto esencial del transporte de glutamato al cerebro es que el sistema X⁻ se encuentra saturado a un 80% a los niveles plasmáticos normales, lo que permite predecir un incipiente influjo de este aminoácido desde el plasma hacia el cerebro (Hawkins *et al.*, 2006).

4. LAS NEURONAS

Las neuronas son las células funcionales del tejido nervioso y se interconectan formando redes de comunicación que transmiten señales por diferentes zonas del cerebro. Entonces, las funciones complejas del sistema nervioso son consecuencia de la interacción entre redes de neuronas y no el resultado de las características específicas de cada neurona individual (Alvarez & Sabatini, 2007).

La forma y estructura de cada neurona se relaciona con su función específica, por ejemplo recibir señales desde receptores sensoriales, conducir estas señales como impulsos nerviosos o transmitir las señales a otras neuronas o a células efectoras. Desde el punto de vista celular, las neuronas son altamente polarizadas y en ellas se pueden distinguir dos zonas diferentes: el compartimento somatodendrítico y los axones. El primero está constituido por el pericarión o soma en donde residen el núcleo y los principales organelos y del cual se desprenden las numerosas dendritas que aumentan el área de superficie celular disponible para recibir información. Las dendritas son prolongaciones protoplasmáticas ramificadas que nacen del soma aumentando la superficie de recepción de estímulos de la neurona. Se caracterizan por presentar pequeñas proyecciones membranales, las espinas dendríticas, que miden entre 0,5 y 2 μm de longitud y albergan los componentes moleculares pre y postsinápticos y algunos organelos. Existen entre 10 y 100 dendritas por μm^2 en las neuronas y reciben la mayoría, del orden del 90%, de las sinapsis excitatorias. Se calcula que el cerebro humano contiene aproximadamente 10^{13} dendritas (Nimchinsky *et al.*, 2002). El segundo (axones) se caracteriza por presentar una o varias prolongaciones o terminales axónicos. Estos permiten transmitir el impulso nervioso de una neurona hacia otras ramificándose en su porción terminal (telodendrón). El tamaño de las células nerviosas es muy variable pero su cuerpo celular puede llegar a medir hasta 150 μm (Stiles & Jernigan, 2010).

Las interacciones celulares y funcionales especializadas llamadas sinapsis son generadas entre dendritas o en la vecindad de los botones terminales de las ramificaciones del axón o el soma neuronal. Las sinapsis hacen posible la comunicación neuronal que puede ser básicamente eléctrica o química. En este capítulo se abordarán las características de la comunicación neuronal química que está mediada por la liberación de neurotransmisores desde el terminal presináptico. La función de estos neurotransmisores es favorecer la interacción con las estructuras sinápticas en el terminal postsináptico y generar una serie de procesos de señalización que se discutirán posteriormente (Alvarez & Sabatini, 2007; Südhof, 2018).

5. LA SINAPSI NEURONAL

Las sinapsis se pueden definir como contactos funcionales que comprenden una zona estrecha formada por membranas opuestas de dos estructuras neuronales. Así, el terminal presináptico presenta la maquinaria molecular que favorece la síntesis, el empaquetamiento en vesículas y la liberación de los neurotransmisores. Esto ocurre durante el potencial de acción mediante fusión vesicular calcio (Ca^{2+}) inducida. Además, son producidas otras moléculas proteicas relevantes como son los transportadores que recapturan los neurotransmisores del medio extracelular y los conducen al terminal presináptico, los canales de calcio voltaje dependientes y las moléculas de adhesión (Alvarez & Sabatini, 2007).

El terminal postsináptico es rico en receptores, proteínas de señalización, proteínas de andamio y complejo de proteínas de densidades postsinápticas (DPS). Estas estructuras responden a la liberación del neurotransmisor, activando diversas rutas de señalización y generando un nuevo potencial de acción.

Se han reportado varios grupos de proteínas de adhesión localizadas en las sinapsis que median la organización bidireccional de los compartimentos pre y postsináptico. Entre ellas se destacan las neurexinas, SynCAMs (*Synaptic cell adhesion molecules*), cadherinas tipo I y II, ephrinas y netrinas G1 y G2 que se expresan en el terminal presináptico e interactúan como ligandos específicos en el terminal postsináptico (Südhof, 2018). Así, proteínas de la familia de las ephrinas, como la ephrina B, han sido relacionadas con la direccionalidad de los axones. Estas proteínas de adhesión interactúan con diferentes proteínas estructurales y del citoesqueleto, como la espectrina, las densidades postsinápticas y otras proteínas que directa o indirectamente interactúan con el citoesqueleto, con enzimas y con proteínas de señalización (Südhof, 2018).

6. LOS NEUROTRANSMISORES

Un neurotransmisor es una molécula sintetizada, empaquetada en una vesícula y liberada selectivamente de una terminal presináptica por un mecanismo Ca^{2+} inducido. Posteriormente, interactúa con un receptor específico en una terminal postsináptica produciendo una respuesta fisiológica. Existen muchas moléculas que actúan como neurotransmisores y se pueden clasificar según su identidad química. Así, dentro de los denominados neurotransmisores clásicos se pueden mencionar la acetilcolina, que se libera en las sinapsis neuromusculares y glandulares y en diferentes regiones del sistema nervioso central. Actúa principalmente como un neurotransmisor excitador, pero también puede ejercer su acción inhibitoria. Dentro del grupo de las aminas biogénicas se destacan la serotonina cuyas vías modulan los comportamientos, la alimentación y el sueño y la dopamina que participa en la coordinación de los movimientos corporales, la motivación y los mecanismos de recompensa (Briguglio *et al.*, 2018). Además, están la epinefrina que se libera en diversas áreas del sistema nervioso central y del sistema nervioso autónomo, y la norepinefrina. Esta última está presente en varias áreas del sistema nervioso central y sistema nervioso autónomo, es excitatoria o inhibitoria y regula efectores simpáticos (Fuller, 1982).

Otro grupo de neurotransmisores clásicos son los aminoácidos. Entre estos se destaca el glutamato que es liberado por neuronas en todo el sistema nervioso central y es el neurotransmisor excitatorio más abundante. Más del 60% de las sinapsis excitatorias del SNC son glutamatérgicas (aproximadamente, 10^{12} - 10^{13} en el cerebro humano) (Eyigor *et al.*, 2012). Mientras que las neuronas que liberan ácido γ -amino butírico (GABA) son en su mayoría interneuronas, que pueden modular la excitabilidad de los circuitos neuronales regulando las neuronas glutamatérgicas y previniendo la hiperexcitación (Terunuma, 2018). De otra parte, la glicina se considera el neurotransmisor inhibitorio más abundante que actúa comúnmente en la médula espinal. Otras moléculas pequeñas como el óxido nítrico también actúan, potencialmente, como neurotransmisores.

7. COMPARTIMENTACIÓN DEL GLUTAMATO EN NEURONAS

El cerebro contiene grandes cantidades de glutamato pero solo una pequeña fracción se encuentra, normalmente, en el líquido extracelular. Aunque depende mucho de la región del cerebro que se esté analizando, la concentración global de glutamato es del orden de 5-15 mM por kg de peso fresco. La concentración en el fluido extracelular, 10-20% del volumen total del cerebro, es aproximadamente

de 3 a 4 μM , y en el líquido cerebrospinal (LCE) alcanza a ser 10 μM (Hamberger & Nyström, 1984).

De igual forma, el glutamato en el parénquima intercelular no está distribuido homogéneamente y existen compartimentos de baja concentración y otros en donde la acumulación del aminoácido es significativamente alta. Estos son los denominados reservorios de glutamato. Así, se pueden distinguir dos reservorios celulares que responden a una característica funcional diferente: a) un gran reservorio neuronal y b) un pequeño reservorio glial.

El reservorio metabólico neuronal está asociado a los intermediarios metabólicos del ciclo de Krebs. Estos son importantes en la neurotransmisión debido a que son requeridos para la síntesis de precursores de glutamato y GABA. Se ha calculado que el reservorio de glutamato en las terminales sinápticas puede alcanzar 20 a 30% del total (Fonnum, 1985). Mientras que el reservorio de glutamato en las terminales GABAérgicas es de entre 6-11 μM . En estas terminales, el glutamato se encuentra concentrado en las mitocondrias y su correspondiente componente citosólico es relativamente bajo (Fonnum, 1985).

La función del neurotransmisor glutamato implica la existencia de vesículas sinápticas que hacen posible mantener una alta concentración de moléculas en este compartimento. Así, se ha encontrado que la concentración de glutamato, en las vesículas es varias veces superior a su concentración en el citosol; es decir puede llegar a ser del orden de 0,1M (Omote *et al.*, 2011). De acuerdo con diferentes estudios de microscopía electrónica se ha observado que las vesículas sinápticas son orgánulos abundantes, relativamente pequeños, de tamaño uniforme, con un diámetro de 40 nm aproximadamente. Están constituidas por bicapas de fosfolípidos asociadas a proteínas y en el lumen se concentran diferentes tipos de neurotransmisores. Por ejemplo, glutamato y acetilcolina se almacenan en pequeñas vesículas redondas y claras al microscopio electrónico (Omote *et al.*, 2011).

Debido a que la síntesis de glutamato es principalmente mitocondrial, se requiere que este sea incorporado a la vesícula utilizando un transportador dependiente de gradiente electroquímico de protones. Este gradiente es generado por una ATPasa vesicular activada por Mg^{2+} (Christensen *et al.*, 1990). El glutamato almacenado en las vesículas sinápticas se recicla con una vida media del orden de minutos, aun en condiciones fisiológicas de captura activa. Este mecanismo de captura está bien descrito, así el Mg^{2+} activa la ATPasa responsable de generar el gradiente de energía a través de la membrana de la vesícula. La ATPasa, como bomba de protones, los impulsa hacia el lumen vesicular, creando un gradiente

de pH que acidifica el lumen (ΔpH) y un potencial de membrana ($\Delta\psi$) positivo en el interior. Esto conlleva a un transporte de Cl^- acoplado al influjo de glutamato. Este mecanismo de captura vesicular del glutamato es altamente conservado dentro de los vertebrados tanto para su especificidad de sustrato como para sus requerimientos (Moriyama & Yamamoto, 1995).

8. GLUTAMATO EN LOS ASTROCITOS

En las células gliales se encuentra la menor concentración de glutamato reportada en el tejido nervioso. Esto se puede explicar por su función clave de inactivar el glutamato durante la neurotransmisión mediante la producción de una molécula no neuroactiva, la glutamina. Así, la concentración de glutamina se calcula del orden de 22 mM y se estima una concentración de glutamato glial del orden de 4-5 mM (Berl, 1965).

La remoción del glutamato del espacio extracelular (sináptico) se hace posible a través de los transportadores de glutamato en las membranas tanto de astrocitos como de neuronas y son esenciales para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso. Se conocen, por lo menos, cinco tipos de transportadores diferentes EAAT1 - EAAT5 (*Excitatory Acidic Amino Acid Transporter* de sus siglas en inglés), todos dependientes de sodio para el mecanismo de captura del aminoácido. Algunos transportadores, como EAAT1, se expresan preferencialmente en células gliales; mientras que los EAAT4 se encuentran asociados a los terminales postsinápticos (Storck *et al.*, 1992). Además, la expresión de EAAT2 se puede encontrar relacionada a neuronas y a los astrocitos protoplasmáticos (Pines *et al.*, 1992).

Los mecanismos de transporte para este grupo de moléculas se basan en los gradientes transmembranales de sodio, potasio y pH. El transporte de glutamato es electrogénico y estimulado por el potencial de membrana negativo. Los mecanismos de recaptura del glutamato están finamente regulados por múltiples factores y su desregulación parece tener una fuerte influencia en el inicio y desarrollo de desórdenes neurodegenerativos entre los que se encuentran la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada al virus de inmunodeficiencia humana.

Para la inactivación del glutamato se requiere de la actividad de enzimas localizadas selectivamente tanto en la glía (glutamina sintetasa – GS) como en las neuronas (glutaminasa, activada por fosfatos – PAG) (Norenberg, 1979), favoreciendo el ciclo glutamato-glutamina (Glu-Gln). Consistentemente,

se ha encontrado una baja concentración de glutamina en las terminales glutamatérgicas, lo que indica que en estas estructuras, la glutamina es utilizada como precursor de glutamato. Sin embargo, otras enzimas que metabolizan este neurotransmisor, como la glutamato deshidrogenasa (GDH), favoreciendo la disposición de esqueletos de carbono para la oxidación o para la síntesis de otras moléculas, se expresan tanto en neuronas como en astrocitos (Rothe *et al.*, 1994). Aunque el gradiente de concentración favorece el influjo de glutamato hacia el astrocito, se ha demostrado que, bajo condiciones fisiológicas normales, también se puede generar un transporte reverso asociado con corrientes elevadas de K^+ (Tasker *et al.*, 2012).

Por lo anterior, en los astrocitos se sintetizan, acumulan y liberan al medio extracelular, una gran variedad de moléculas que favorecen mecanismos de señalización intracelular y regulan las sinápsis glutamatérgicas y GABAérgicas. Estos son los denominados gliotransmisores (Mayorquin *et al.*, 2018). En particular, para el caso del glutamato, esta descarga o liberación puede ocurrir a través de una serie de mecanismos bien identificados como: la acción reversa de los transportadores (Tasker *et al.*, 2012), la apertura de canales iónicos (Kimmelberg *et al.*, 1990), la exocitosis dependiente de Ca^{2+} (Parpura *et al.*, 1994), la acción de transportadores cistina-glutamato (Warr *et al.*, 1999), los receptores purinérgicos ionotrópicos (Duan *et al.*, 2003) y las uniones estrechas o conexones (Mayorquin *et al.*, 2018).

Los canales iónicos purinérgicos proveen otra ruta para la descarga de glutamato al medio extracelular. Estos receptores activados por ATP presentan siete diferentes subunidades que pueden conformar complejos homoméricos y heteroméricos, formando poros selectivos (North, 2002). Se han encontrado evidencias que en este transporte se libera glutamato (Duan *et al.*, 2003; Mayorquin *et al.*, 2018). Los canales de las uniones estrechas forman poros entre las células adyacentes. Estos canales están formados por dos conexones o hemicanales que se componen de proteínas de tipo conexinas. Se ha reportado transporte de iones, inositol fosfato y glutamato a través de estos hemicanales o conexones. Lo anterior favorece el efecto de comunicación intracelular glial denominado gliotransmisión (Mayorquin *et al.*, 2018).

Este proceso esta mediado por la descarga de glutamato mediante un mecanismo de exocitosis dependiente de Ca^{2+} que requiere un incremento de la concentración intracelular del catión en los astrocitos. Para este mecanismo, los astrocitos poseen una maquinaria secretora que involucra un gran complejo de proteínas (Mayorquin *et al.*, 2018).

La liberación de glutamato en vesículas está mediada por exocitosis, lo cual implica la fusión entre las membranas vesicular y plasmática. Esto se puede monitorear en diversas células y en cultivo primario de astrocitos midiendo la capacitancia de la membrana (C_m), que se relaciona linealmente con el área de la membrana (Kreft *et al.*, 2004). Esta técnica se utilizó para probar la hipótesis de que un aumento en la concentración de calcio citosólico provoca un aumento en la C_m de células completas (Kreft *et al.*, 2004; Zorec *et al.*, 2016). Además, se ha evidenciado la presencia de proteínas vesiculares en los astrocitos, lo que implica la liberación de glutamato por esta vía. Estas vesículas astrocíticas exhiben una movilidad similar a las sinápticas encontradas en las neuronas (Zorec *et al.*, 2016).

En el SNC tiene lugar otro importante mecanismo de compartimentación entre los astrocitos y las neuronas durante la síntesis del tripéptido glutatión (GSH: γ -L-glutamil-L-cisteína-glicina). Esta molécula es de gran relevancia para proteger a las neuronas del ataque de las especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas durante diferentes reacciones metabólicas. Los astrocitos presentan una mayor concentración de GSH y una mayor capacidad de secretar GSH al espacio extracelular para las neuronas y otras células cerebrales mediante la actividad de la γ -glutamil transferasa (γ GT). Sin embargo, la síntesis de GSH depende de la disponibilidad de la cisteína. La incorporación de este aminoácido ocurre en las neuronas a través de un transportador para aminoácidos excitatorios (EAATs), mientras que en los astrocitos ocurre a través del intercambiador cistina/glutamato (sistema Xc-) (McBean, 2002).

Se han reportado también canales aniónicos permeables a pequeñas moléculas orgánicas e inorgánicas (Mongin & Orlov, 2001). Estos canales son permeables a aminoácidos como taurina, aspartato y glutamato. Son particularmente activos en condiciones de hipoosmolaridad del astrocito, en que el glutamato puede ser liberado aun cuando se han bloqueado otras vías anteriormente descritas (Kimmelberg *et al.*, 1990).

9. SÍNTESIS DEL GLUTAMATO

Dado que no hay una captura neta de glutamato desde el plasma, el glutamato debe ser sintetizado en el cerebro a partir de glucosa. Esto debido no solo a su importante papel como neurotransmisor, sino a que está involucrado en la síntesis de aminoácidos, proteínas y péptidos (Weil-Maleherbe, 1950), así como de otros precursores y en los procesos de detoxificación de amonio en el cerebro.

En el tejido cerebral ocurre una interesante variación del ciclo del ácido cítrico. El acetil-CoA y el oxaloacetato son condensados para formar el citrato. Luego, este es isomerizado a isocitrato que es oxidado para obtener α -cetogluturato, precursor directo de glutamato por transaminación. El GABA es producido a partir de glutamato por descarboxilación que puede ser catabolizado, vía transaminación, a semialdehído succínico seguido por la oxidación a succinato y oxaloacetato. Este ciclo es denominado como “el desvío del γ -aminobutirato” y tiene un importante papel en la integralidad de los procesos oxidativos en el tejido cerebral (Chowdhury *et al.*, 2007). El γ -aminobutirato actúa también como donador de los grupos amino. En la Figura 8.1 se presenta un esquema de esta ruta metabólica.

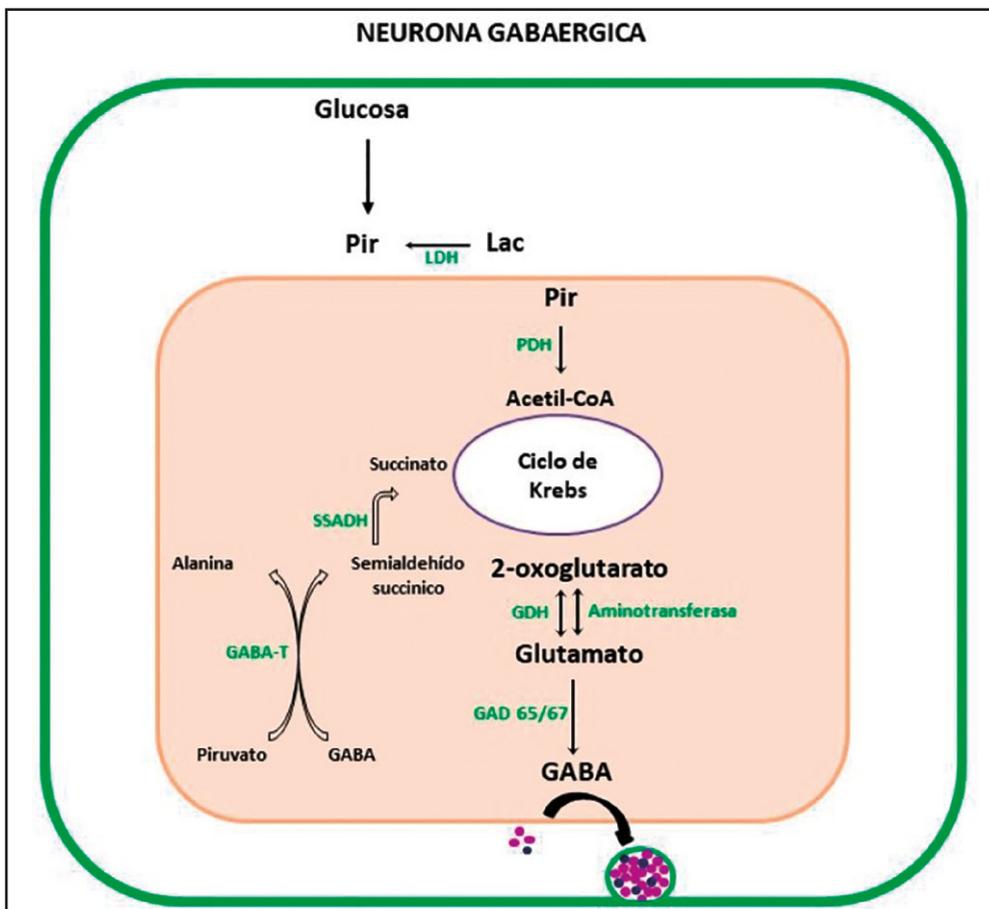


Figura 8.1 – Esquema de la ruta metabólica de la lanzadera del γ -aminobutirato. Se presentan los principales metabolitos involucrados en esta vía neuronal.

Fuente: figura elaborada por los autores.

Actualmente, se acepta que el ciclo glutamato-glutamina (Glu-Gln) tiene una importante función en el cerebro. Este ciclo no funciona en una forma estequiométrica exacta, ya que el Glu y la Gln son capturados y metabolizados tanto por los astrocitos como por las neuronas (Chowdhury *et al.*, 2007).

Es un consenso que la glutamina y el α -cetoglutarato derivados de la glucosa son los principales precursores del glutamato metabólico y neurotransmisor, tanto *in vivo* como *in vitro*. Sin embargo, parece que la glutamina es el sustrato preferido para la síntesis del glutamato como neurotransmisor (Yudkoff *et al.*, 1993). La enzima clave para esta reacción es la glutaminasa activada por fosfato (PAG) o glutamina amidohidrolasa.

Muchas enzimas están involucradas en el metabolismo del glutamato en el cerebro: la glutamina sintetasa (GS) ya mencionada; la glutamato descarboxilasa (GAD), que cataliza la formación del ácido GABA, a partir de glutamato y que se encuentra localizada en las neuronas GABAérgicas; la glutaminasa activada por fosfatos (PAG) que cataliza la generación de glutamato a partir de glutamina según la reacción $\text{Gln} \rightarrow \text{Glu} + \text{NH}_4^+$; la aspartato aminotransferasa, que cataliza la reacción $\text{Asp} + \alpha\text{-cetoglutarato} \leftrightarrow \text{Gln} + \text{oxaloacetato}$; y la glutamato deshidrogenasa (GDH), que cataliza la reacción $\text{Glu} + \text{NAD(P)} \leftrightarrow \alpha\text{-cetoglutarato} + \text{NAD(P)H} + \text{H}^+$ (Sonnewald & Schousboe, 2016).

Las enzimas que catalizan reacciones específicas son solo algunos ejemplos del importante metabolismo del glutamato, a fin de garantizar la concentración y compartimentación. Esto hace posible el desarrollo de sus funciones, como neurotransmisor y metabolito activo en los procesos energéticos y de detoxificación en las neuronas.

10. EL GLUTAMATO COMO NEUROTRANSMISOR

La posibilidad de que el glutamato tuviera un especial significado en la función cerebral fue sugerida, inicialmente, por Weil-Maleherbe (1950). En 1956, Hayashi descubrió que los perros y monos a los que se les aplicaba glutamato, vía intracerebroventricular o intracarótida, sufrían de convulsiones (Hayashi, 1956). Posteriormente, se reportaron observaciones sobre la degeneración de la retina en ratones luego de la administración sistémica de glutamato, lo que parecía implicar la excitotoxicidad como mecanismo de muerte neuronal (Lucas & Newhouse, 1957). La demostración, al final de la década de 1950, sobre las acciones excitatorias y despolarizantes de este aminoácido sobre neuronas aisladas del SNC hicieron surgir las esperanzas sobre el descubrimiento del más importante neurotransmisor excitatorio del SNC.

La completa aceptación del glutamato como neurotransmisor no se alcanzó sino 20 años después. Aún en 1967 se podían leer afirmaciones como: “Las evidencias del glutamato como neurotransmisor son extremadamente débiles, razón por la cual solo se le considerara brevemente” (Kravitz, 1967). Actualmente, el papel del L-glutamato como neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso de los mamíferos es consenso fuera de cualquier duda razonable. También se le acepta con el mismo papel en otros vertebrados e invertebrados. Sin embargo, se requirieron importantes evidencias para demostrar que el glutamato se encuentra concentrado en vesículas sinápticas.

Estudios con análogos del glutamato han permitido dilucidar los requerimientos estructurales generales para la activación de sus receptores. La característica de ser aminoácido di-carboxílico, con un segundo grupo carboxilo en las posiciones β y γ , resultó ser esencial para la interacción. Por lo cual se ha evidenciado que la ausencia del grupo carboxilo del glutamato o del aspartato conlleva a la pérdida de su actividad excitatoria. La remoción del α -carboxilo resulta en moléculas de carácter inhibitorio, tal como ocurre con el GABA. Sustituciones del γ -carboxilo del glutamato por un sulfonato (DL-homocisteato) generan un compuesto más potente que el aminoácido precursor. Esta propuesta de mecanismo de interacción se conoce con el nombre “receptor de glutamato de tres puntos”, propuesto por Curtis & Watkins (1960).

Muchas otras fuentes de información y conocimiento consolidaron el papel del glutamato como neurotransmisor. Por ejemplo, que los niveles de este aminoácido son relativamente altos en las raíces dorsales aferentes (Curtis & Johnston, 1974). Así como la evidencia de que las neuronas de diferentes regiones del SNC muestran variabilidad en las sensibilidades al L-glutamato y L-aspartato, como se ha demostrado en el núcleo talámico y los cuernos dorsal y ventral de la médula espinal (Duggan 1974).

De otra parte, la primera relación entre el glutamato y el calcio apareció cuando se encontró que la liberación del neurotransmisor es parcialmente dependiente de la concentración extracelular de este ion (Bradford *et al.*, 1973). Posteriormente, se inició el desarrollo para dilucidar el papel de los agonistas y antagonistas sobre la transmisión sináptica. Este tipo de información y conocimiento se ha hecho posible en la medida en que los químicos se interesaron en la neurofarmacología y se empezó a evaluar un amplio tipo de moléculas con actividades sobre los receptores de glutamato.

Aunque inicialmente no se encontraron antagonistas, las actividades promisorias se alcanzaron cuando se evaluaban agonistas similares estructuralmente

al glutamato. Una de las primeras moléculas del L-glutámico que se sintetizó fue el N-metil-D-aspartato (NMDA) (Watkins, 1962). También se identificaron los ácidos kaínico y quisquálico dentro de un gran rango de sustancias obtenidas de productos naturales que mostraron actividad excitatoria (Watkins *et al.*, 1966). Posteriormente, fue sintetizado un análogo del ácido iboténico, el ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico (AMPA), que mostró ser un poderoso excitador (Johnston *et al.*, 1968). Otros interesantes análogos evaluados en la época fueron el D- α -amino adipato (DAA), el γ -glutamil-aminometil-sulfonato (GAMS) y el glutamato dietilester (GDEE).

11. RECEPTORES DE NEUROTRANSMISORES

Como se discutió anteriormente, los neurotransmisores actúan sobre moléculas proteicas de tipo receptores. Aunque la idea original de un receptor fue propuesta por Langley en el siglo XIX, el mismo autor acuñó el término “sustancia receptiva” en 1905 (Langley, 1905). Este propuso que la actividad de los ligandos depende de su concentración y afinidad química. El primer tratamiento cuantitativo del problema receptor-ligando fue elaborado por Hill (1909), quien derivó la ecuación que más tarde descubriría también Langmuir y la cual lleva su nombre. Hasta ese momento estas observaciones no tenían nada que ver con la transmisión sináptica. Este conocimiento se inició con el artículo clásico de Dale *et al.* (1936), cuando se realizaron trabajos sobre la acetilcolina y sus efectos en las terminales nerviosas.

De esta forma se iniciaron los trabajos que contribuyeron a crear el escenario para que se generara el conocimiento que hoy considera al glutamato como un neurotransmisor que interactúa con receptores específicos en el sistema nervioso central.

12. RECEPTORES DE GLUTAMATO

Las acciones del glutamato como principal neurotransmisor excitatorio en el SNC de los mamíferos, son moduladas por los receptores de glutamato (GluRs) que se expresan prácticamente en todas las células neuronales y en algunas glías. Esta familia está constituida por receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) y los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR). En la Tabla 8.1 se presenta la organización de todas las subunidades constitutivas de las subfamilias y familias de los receptores de glutamato.

Tabla 8.1 – Subunidades constitutivas de la familia de los GluR.

Receptores de glutamato (GluRs)					
Metabotrópicos (mGluRs)			Ionotrópicos (iGluRs)		
I	II	III	AMPA	KAIN	NMDA
Familias			Subunidades		
mGluR1	mGluR2	mGluR4	GluR1	GluR5	NR1 (8 Isoformas)
mGluR5	mGluR3	mGluR6	GluR2	GluR6	NR2A
		mGluR7	GluR3	GluR7	NR2B
		mGluR8	GluR4	KA1	NR2C
				KA2	NR2D
					NR3A
					NR3B

Fuente: tabla preparada por los autores.

Los receptores metabotrópicos participan en los procesos de señalización debido a la interacción con el neurotransmisor y se acoplan fundamentalmente a la activación de proteínas G que favorecen el aumento de la concentración de segundos mensajeros corriente debajo. Actualmente, se conocen ocho receptores de este tipo (mGluR1-8) (Nakanishi, 1992), que se dividen en tres grupos (grupo I, II, III) según la homología de secuencia, el perfil farmacológico y los mecanismos de transducción de señales (Ferraguti & Shigemoto, 2006). Los análisis de homología de secuencia revelan que los mGluRs presentan una baja o ninguna similaridad con otros receptores acoplados a las proteínas G. Una característica estructural de los receptores de la familia mGluR es su gran dominio extracelular y 21 residuos de cisteína en posiciones conservadas (Tanabe *et al.*, 1992). La descripción de los grupos se presenta en la Tabla 8.1.

Los receptores del grupo I están acoplados a la activación de la fosfolipasa C (PLC), se encuentran principalmente en las regiones postsinápticas, donde aumentan la excitabilidad neural y son potentemente activados por quisqualato (Kinoshita *et al.*, 1996). Mientras que los receptores de los grupos II y III están asociados a la inhibición de la adenilato ciclasa (AC). Estos se localizan principalmente en los terminales presinápticos y funcionan como inhibidores automáticos y heterorreceptores. Son insensibles al quisqualato, pero son potentemente activados por (2S, 1'R, 2'R, 3'R)-2-(2, 3-dicarboxiciclopropil) glicina (DCG-IV) y por el ácido L-2-amino-4-fosfonobutanóico (L-AP4) (Thomsen *et al.*, 1992). El grupo III es el grupo más grande de mGluRs, pero el menos caracterizado, probablemente debido a la falta de agentes farmacológicos selectivos. Aunque

los ligandos alostéricos para los subtipos mGluR del grupo III se descubrieron muy recientemente, esto ha permitido aclarar el papel de estos receptores en el funcionamiento normal del SNC y en los modelos de trastornos neurológicos y psiquiátricos (Ferraguti & Shigemoto, 2006; Palazzo *et al.*, 2016).

13. RECEPTORES IONOTRÓPICOS DE GLUTAMATO

A los complejos proteicos que actúan como receptores y que en su estructura cuaternaria presentan poros que funcionan como canales iónicos asociados, se los conocen como receptores ionotrópicos (iGluR).

Los iGluR han sido clasificados en tres poblaciones diferentes, cada una definida por la activación selectiva con diferentes análogos estructurales del glutamato (Flores-Soto *et al.*, 2012). Así, la familia iGluR queda constituida por receptores activados por N-metil-D-aspartato (NMDA), por ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxasol-4-propiónico (AMPA) y por ácido kaínico (KAIN). Las dos últimas categorías son conocidas, colectivamente, como receptores no-NMDA (Gasic & Heinemann, 1991). La complejidad de todos los arreglos potenciales de los canales funcionales indica que la presente clasificación no es absoluta y puede llegar a ser inadecuada para describir las actividades observadas *in vivo* (Flores-Soto *et al.*, 2012).

Los receptores iGluR neuronales tienen asociados canales catiónicos selectivos, primariamente de Ca^{2+} y Na^{+} entrando a la célula, mientras que el K^{+} efluye de ella a través del mismo canal. De la subfamilia de los receptores no-NMDA, los activados por AMPA muestran una cinética de rápida activación y desensibilización. La mayoría de las neuronas presentan una alta permeabilidad al $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ y una baja permeabilidad al Ca^{2+} . Los receptores de AMPA están constituidos por cuatro tipos denominados GluR1 a GluR4 (o GluR-A a GluR-D). Todos los tipos están caracterizados por su alta afinidad al AMPA, presentan valores de K_d en el rango nanomolar y una baja afinidad al KAIN. Todos los tipos presentan la existencia de isoformas debido a *splicing* alternativo de sus genes (Bettler *et al.*, 1990). Existe un grupo especial de receptores, denominados KA-1 y KA-2 con baja similaridad estructural con los GluR-1 a 4 y alta afinidad por el KAIN. Estos dos receptores no constituyen canales funcionales. Además de este, existe un nuevo grupo constituido por los δ -1 y δ -2, a veces conocidos como receptores huérfanos, de los que aún no se conoce su función. Dos formas truncadas, o proteínas incompletas, llamadas KBP-c y KBP-f presentes en pollo y rana, respectivamente, completan el grupo de moléculas de este tipo (Seeburg, 1993).

La subfamilia de los iGluR activados por NMDA (iGluR-NMDA) está caracterizada por una alta velocidad de disparo y lento decaimiento, con alta permeabilidad al Ca^{2+} . Son canales voltaje dependientes, regulados por Mg^{2+} que actúa como bloqueador del canal. Además, requiere la actividad de la glicina o de otros homólogos como co-agonistas (McBain & Mayer, 1994). Estos iGluR-NMDA producen corrientes excitatorias postsinápticas (EPSC) duraderas.

14. IGLUR-NMDA

Los iGluR-NMDA son un complejo macromolecular heteromultimérico, que se encuentra constituido por tres tipos diferentes de subunidades designadas como NR1, NR2 y NR3 en los receptores funcionales del SNC (Schüler *et al.*, 2008). Todas estas subunidades han sido clonadas (Ciabarra *et al.*, 1995), la mayoría de ellas entre 1992 y 1995, aunque algunas solo han logrado ser clonadas más recientemente. Está bien documentado, que la actividad del complejo depende de la composición de sus subunidades constitutivas particularmente en lo que se refiere a las propiedades farmacológicas y fisiológicas y, en muchos casos, la sensibilidad y especificidad (Honer *et al.*, 1998).

Así, para el tipo de subunidades NR1, se han identificado ocho isoformas provenientes de un mismo gen por *splicing* alternativo. La subfamilia NR2 está conformada por cuatro subunidades individuales, cada una proveniente de un gen, denominadas, NR2A a NR2D (Erreger *et al.*, 2005). Se han identificado cinco nuevas variantes por *splicing* alternativo de la NR2B en tejido cerebral de murinos (sub-familia de roedores de la familia Muridae) (Tabish & Ticku, 2004). La subfamilia NR3 consiste de 2 subunidades, cada una proveniente de un gen, conocidas como NR3A y NR3B (Erreger *et al.*, 2005). Las subunidades NR2 son considerablemente más grandes que las NR1 y presentan un bajo nivel de homología (Ishii *et al.*, 1993). La subunidad tipo NR2C fue la primera a la cual se le determinó la estructura de su gen (Suchanek *et al.*, 1995). La subfamilia NR3 consiste solo de dos subunidades, codificada cada una por su propio gen, las NR3A y NR3B.

Algunos trabajos han mostrado que los iGluRs forman tetrámeros en arreglos dímero-dímero, con subunidades individuales dispuestas en tres capas principales: el dominio amino-terminal distal (ATD) en la parte superior, el dominio de unión al ligando (LBD) intercalado en la parte media y el dominio transmembrana (TMD), que alberga el canal iónico, en el “fondo”. Los grandes dominios extracelulares muestran una característica no prevista: una disposición de subunidades no equivalentes de los ATD y LBD, que en conjunto están compuestas

por cuatro módulos tipo almeja (Sobolevsky *et al.*, 2009). En la capa ATD, las subunidades A/B y C/D se acoplan como dímeros locales, mientras que en la capa LBD son las subunidades A/D y B/C que están acopladas como dímeros locales, un entrelazamiento de subunidades que es realizado por el intercambio de interacciones subunidad-subunidad entre las capas ATD y LBD (Sobolevsky *et al.*, 2009). Como consecuencia de este intercambio de subunidades, los arreglos A/C y B/D, incluso en los receptores de AMPA homoméricos, adoptan dos conformaciones distintas. Durante algunos años se propuso que la estructura cuaternaria de los iGluR-NMDA podría ser tri, tetra, penta e inclusive heptamérica (Rosenmund *et al.*, 1998). Esto debido a que se han identificado ensamblajes hetero-multiméricos de las subunidades diferencialmente distribuidos en todo el SNC (Kashiwagi *et al.*, 1997). Sin embargo, solo en los últimos años, las estructuras cristalinas del iGluR-NMDA (GluN1/GluN2B) fueron dilucidadas por dos grupos de investigación diferentes y resueltas por rayos X en complejo con agonistas, un modulador alostérico y un bloqueador de canales iónicos (Karakas & Furukawa, 2014; Lee *et al.*, 2014). Tal vez esta sea la razón por la que pocas estructuras macromoleculares presentan actividades en un rango tan amplio de procesos bioquímicos, fisiológicos, psicológicos, farmacológicos y patológicos como el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (iGluR-NMDA) (Lee *et al.*, 2003).

15. PROCESOS EN LOS QUE PARTICIPAN EL GLUTAMATO A TRAVÉS DEL IGLUR-NMDA

Los receptores iGluR-NMDA juegan múltiples e importantes papeles en procesos fisiológicos en el SNC. Debido a la complejidad y diversidad de los arreglos de sus estructuras macromoleculares no necesariamente siempre en el rol primordial, pero pueden estar regulando las actividades relacionadas con eventos asociados a otras estructuras macromoleculares.

Por lo anterior, se ha demostrado que el glutamato y los diferentes complejos que constituyen los iGluR-NMDA participan en diversos procesos funcionales como el aprendizaje (Tang *et al.*, 1999), y la consolidación de la memoria (Pláteník *et al.*, 2000; Jourdain *et al.*, 2018; Nakazawa *et al.*, 2004). Por lo anterior, se podría afirmar que sin el glutamato y el complejo iGluR-NMDA no existirían estos dos procesos fundamentales para la vida como la conocemos.

Adicionalmente, se ha demostrado la participación esencial del glutamato y del iGluR-NMDA, en mayor o menor proporción, en una multiplicidad de funciones dependientes de eventos neurofisiológicos y neurofarmacológicos que muestran la importancia de este complejo macromolecular y de su principal

agonista natural. Estos procesos regulan diversas actividades a nivel molecular, celular y sistémico. En la tabla 8.2 se listan algunas de las funciones con las que ha sido relacionado el iGluR-NMDA en el SNC.

Tabla 8.2 – Algunas funciones relacionadas con la actividad de iGLUR-NMDA o sus moléculas asociadas.

Funciones del iGLUR-NMDA en el SNC	Referencias
Plasticidad neuronal	Yang <i>et al.</i> , 2014
Migración neuronal	Wang <i>et al.</i> , 2007
Sinaptogénesis	Washbourne <i>et al.</i> , 2002
Neuroprotección	Jourdain <i>et al.</i> , 2018
Ritmos circadianos	Song <i>et al.</i> , 2017
Control de la ingesta de alimentos	Zeni <i>et al.</i> , 2000; Sasaki <i>et al.</i> , 2016
Formación de la conciencia	Lareo & Corredor, 2004; Lareo & Corredor, 2006; Lareo, 2006
Potenciación a largo plazo	Pláteník <i>et al.</i> , 2000; Jourdain <i>et al.</i> , 2018; Bliim <i>et al.</i> , 2019
Depresión a largo plazo	O’Riordan <i>et al.</i> , 2018
Envejecimiento	Billard, 2018; Evans <i>et al.</i> , 2019

Fuente: tabla preparada por los autores.

16. IGLUR-NMDA Y GLUTAMATO EN APRENDIZAJE Y MEMORIA

El papel del glutamato mediado por los iGluR-NMDA en los procesos de aprendizaje y memoria, estudiado desde mediados de los 80, quedó sólidamente consolidado con los resultados obtenidos utilizando una linaje de ratón genéticamente modificada, *Doogie*, producida a finales de los años 1990 por J. Tsien y su grupo en la Universidad de Princeton (Tang *et al.*, 1999). Estos ratones, en los que se logró una sobreexpresión del receptor completo y dentro de estos de la subunidad NR2B, mostraron procesos de aprendizaje acelerados y periodos de memoria mayores con respecto a sus congéneres.

Actualmente, es un consenso general que para la formación de memoria a largo plazo se requiere de la expresión génica neuronal, de la síntesis de proteínas y de la remodelación de los contactos sinápticos. En otras palabras, se requiere de la plasticidad sináptica. El fenómeno conocido como potenciación a largo plazo se ha propuesto como mecanismo básico para la formación de la memoria y, como es de esperarse, este proceso está altamente relacionado con la

función del iGluR-NMDA (Pláteník *et al.*, 2000; Jourdain *et al.*, 2018; Escobar & Bermudez-Rattoni, 2000). Este fenómeno se desarrolla principalmente en las espinas dendríticas.

Las espinas dendríticas son pequeñas protuberancias en las neuronas que albergan receptores sinápticos de conexiones excitadoras. En la membrana postsináptica de la mayoría de las espinas dendríticas se evidencia una región densa de electrones que alberga receptores de glutamato y otros complejos de proteínas, es decir, una densidad postsináptica (DPS) (Pláteník *et al.*, 2000). Se ha demostrado que el área de DPS se correlaciona con el volumen de la columna dendrítica y el volumen de la cabeza de la espina dendrítica. Además, se conoce que la plasticidad estructural de las espinas dendríticas es la base de la formación de la memoria, en parte debido a la forma y el tamaño de las mismas; lo que se considera proporcional al tamaño de su DPS, el número de receptores de glutamato y la fuerza sináptica. Durante la potenciación química a largo plazo dependiente del receptor NMDA (NMDAR-cLTP), las espinas dendríticas y su DPS no solo crecen, sino que también aumentan la relación de volumen de DPS y volumen DPS-núcleo en la espina dendrítica. Sin embargo, esto se modifica y se ajusta durante la plasticidad sináptica y está regulada por la actividad del retículo endoplásmico rugoso (Borczyk *et al.*, 2019). Se ha demostrado, también, que la cascada de señalización cAMP/PKA/CREB, activada por iGluR-NMDA, es fundamental para la formación de la memoria a largo plazo (Waltereit & Weller, 2003).

Este proceso de aprendizaje y memoria, que es característico y fundamental de la vida como la conocemos, mediado por el glutamato y sus receptores, en particular el iGluR-NMDA, pone en evidencia irrefutable la esencialidad de este aminoácido para todos los procesos vitales y neuronales que caracterizan el desarrollo superior de los seres humanos: el glutamato es esencial para la vida como la conocemos.

17. PAPEL DEL GLUTAMATO Y SUS RECEPTORES EN EXCITOTOXICIDAD Y NEURODEGENERACIÓN

De otro lado, debido a que iGluR-NMDA se encuentra asociado a tantas y diversas funciones, es susceptible de que algunos eventos se desregulen y puedan generar disfunciones a diferentes niveles. En la tabla 8.3 aparecen algunos ejemplos de los efectos deletéreos en el SNC cuando se presentan mutaciones, cambios en la expresión, disminución o aumento del receptor.

Tabla 8.3 – Patologías asociadas al mal funcionamiento del iGLUR-NMDA o a alguna de sus moléculas asociadas.

Alteraciones de iGLUR-NMDA en el SNC	Referencias
Desórdenes del estado de ánimo y psiquiátrico	Peyrovian <i>et al.</i> , 2019
Ansiedad	Gafford & Ressler, 2015
Depresión	Ragguett <i>et al.</i> , 2019; Farber, 2018
Catalepsia	Medeiros <i>et al.</i> , 2014; Lacopucci <i>et al.</i> , 2012
Psicosis	Jézéquel <i>et al.</i> , 2018
Dolor	Yuan & Burrell, 2019
Demencia asociada a la infección por VIH	Self <i>et al.</i> , 2004
Atrofia del hipocampo	Wang <i>et al.</i> , 2018
Enfermedad de Huntington	Ambroziak <i>et al.</i> , 2018
Enfermedad de Alzheimer	Wang & Reddy, 2017
Epilepsia	Marwick <i>et al.</i> , 2019
Esquizofrenia	Errico <i>et al.</i> , 2018
Desorden bipolar	Clinton & Meador-Woodruff, 2004
Dolor neuropático	Sun <i>et al.</i> , 2004
Enfermedad de Parkinson	Kim <i>et al.</i> , 2018
Esclerosis lateral amiotrófica	Paul & de Belleruche, 2014

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

Fuente: tabla preparada por los autores.

La alteración de la homeostasis del Ca^{2+} en las neuronas es el mecanismo central en la neurotoxicidad por aminoácidos excitatorios o excitotoxicidad. Existe abundante evidencia que sugiere que el aumento del calcio citosólico es responsable por la degeneración neuronal temprana y la posterior neurodegeneración (Tehse & Taghibiglou, 2018). La acumulación intracelular del calcio se ha atribuido al influjo incrementado del catión a través de los iGluR-NMDA y, en menor proporción, a los otros receptores ionotrópicos, AMPA y KAIN (Frandsen & Schousboe, 1993; Lambuk *et al.*, 2019).

Muchos estudios han fallado al tratar de establecer la relación entre la sobrecarga de Ca^{2+} y la sobreactivación de los receptores por el glutamato. Se han encontrado relaciones entre los niveles de calcio libre intracelular y la neurotoxicidad (Albarracín & Lareo, 2005; Albarracín & Lareo, 2007).

La contribución de la neurotoxicidad a la patofisiología de las enfermedades crónicas neurodegenerativas es cada vez más aceptada. Sin embargo, no existe evidencia contundente de incrementos en la concentración extracelular de glutamato. Se ha tratado de explicar el desarrollo de estas patologías con base en la

presencia de otras excitotoxinas tales como el ácido quinolínico o el ácido homocisteico o por la ausencia de inhibidores endógenos de los iGluR-NMDA. No obstante, estas teorías no han sido demostradas claramente (Beal *et al.*, 1990).

Se ha acuñado, entonces, el término excitotoxicidad débil o lenta (Albin & Greenamyre 1992) que se basa en el concepto de que algunos cambios patológicos pueden incrementar la vulnerabilidad de ciertas poblaciones celulares a las actividades del glutamato, aun en ausencia de valores elevados del mismo. Las modificaciones genéticas y polimorfismos de los genes, de las moléculas de los receptores, que conllevan a cambios conformacionales en las proteínas a las que codifican y, en consecuencia, cambios en sus funciones, podrían ser los disparadores reales de estas patologías. Existe abundante evidencia de relaciones entre polimorfismos de los genes que codifican para las subunidades de los iGluR-NMDA y diversas de estas patologías neurodegenerativas e, incluso, algunas neuropsiquiátricas tales como la esquizofrenia y la depresión (Ragguett *et al.*, 2019; Farber, 2018; Errico *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2007; Villegas *et al.*, 2006).

Estas demostraciones permiten sugerir que la neurotoxicidad atribuida al glutamato, no es por el neurotransmisor en sí, sino debido a que su función puede ser modificada de la condición normal, por defectos en los efectores biológicos, como receptores, transportadores y/o enzimas. Lo anterior, lleva a que las neuronas y los astrocitos que dependen de la actividad del glutamato disminuyan (o también modifiquen) su actividad fisiológica.

18. PAPEL DEL GLUTAMATO Y SUS RECEPTORES EN LA FORMACIÓN DE LA CONCIENCIA NEURAL

Sin lugar a dudas, la cumbre de la evolución del sistema nervioso y a la vez la más compleja de las funciones cerebrales es la conciencia. Recientemente, se ha propuesto que el iGluR-NMDA y en consecuencia su activador endógeno, el glutamato, son las moléculas clave para la formación de la conciencia. Esta propuesta se ha denominado “Correlato Molecular de la Conciencia” (CMC) (Lareo & Corredor, 2004; Lareo, 2006; Lareo & Corredor, 2006). Los detalles de esta propuesta sobrepasan los alcances esperados de este capítulo pero vale la pena resaltar que es el glutamato, entonces, la molécula que no solo cubre los aspectos esenciales de la vida neuronal de los organismos superiores sino que puede explicar, también, la más elevada capacidad humana, la conciencia de ser consciente.

19. GLUTAMATO Y GLUTAMATO MONOSÓDICO

Hasta este punto, en este capítulo, se ha hecho referencia exclusiva a las actividades del glutamato libre de origen natural que se puede sintetizar en todas las células del sistema nervioso, en todos los seres vivos y en forma por demás abundante. Ahora se realizarán consideraciones con respecto al glutamato de origen natural producido por mecanismos biotecnológicos, gracias a la actividad de bacterias fermentadoras. Es decir, glutamato monosódico (GMS), en particular en cuanto a la posibilidad de que el GMS cause efectos neuronales adversos.

El GMS es, como su nombre lo indica, una de las sales posibles en las que puede participar el anión glutamato. Este a pH fisiológico, es decir entre 6,8 y 7,4 se disocia en el anión glutamato y el catión Na^+ . En estas condiciones, el glutamato se desempeña exactamente como cuando es sintetizado por las células a partir de diferentes intermediarios metabólicos o a partir de la hidrólisis de las proteínas. En consecuencia, su metabolismo más importante se llevará a cabo en las células entéricas (Albarracin *et al.*, 2016). Por este motivo, la concentración plasmática del glutamato no se espera que sea incrementada después de la absorción de nutrientes. Como fue discutido anteriormente, la barrera hematoencefálica es una barrera natural efectiva contra el glutamato presente en la dieta, ya sea que esté naturalmente presente en los alimentos o como un aditivo alimentario en forma de GMS (Albarracin *et al.*, 2016). No existe ninguna evidencia conclusiva de que el GMS se comporte de una manera diferente químicamente, y bioquímicamente no tendría ningún sentido que así fuera. Bogdanov *et al.* (1996) demostraron en ratas que aun en niveles de exposición de 2 g/kg p.c., no surgieron cambios en los niveles de glutamato en el núcleo arcuado, lo que indica que no hay razón para predecir un potencial neurotóxico a partir del consumo de GMS. Rutten *et al.* (2006), incrementando la ingesta de glutamato en ancianos hasta niveles de 30 mg/kg p.c., a cada 20 min, en forma de bebidas, lograron incrementos plasmáticos significativos con consecuentes beneficios en la calidad de vida de los ancianos sin generar ningún efecto neurológico adverso.

20. CONSIDERACIONES FINALES

El actual nivel de desarrollo del sistema nervioso tiene sistemas de regulación sumamente finos para mantener los niveles de este aminoácido en los rangos fisiológicos normales dentro del cerebro, ya sea mediante la barrera física y bioquímica llamada barrera hematoencefálica, a través de los mecanismos de recaptura del glutamato del medio extracelular, mediante la regulación de las

funciones de sus receptores o por el balance de las actividades de todas las enzimas involucradas en su metabolismo. Las disfunciones detectadas no son debidas al glutamato en sí, sino que son el resultado de alteraciones de las funciones de alguno de los mecanismos que lo regulan. Adicionalmente, por lo menos en lo que se refiere a las fuentes de ingestión de GMS (presente de forma natural en los alimentos o como aditivo alimentario), no existen razones químicas ni bioquímicas que permitan predecir acciones diferenciales para ellas ni existe evidencia contundente en la literatura científica seria de que esto ocurra en algún caso.

El glutamato, independiente de su origen, no es uno de los aminoácidos nutricionalmente clasificados como esenciales, ya que tenemos los mecanismos bioquímicos para sintetizarlo, pero es esencial para la vida como la conocemos y en especial para la función neuronal y cerebral en condiciones funcionales que favorezcan la salud del sistema nervioso central.

21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, N. J. “Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery”. *J Inherit Metab Dis.* 36(3):437-449, 2013.

ALBARRACIN, S. L. *et al.* “L-glutamate: a key amino acid for sensory and metabolic functions”. *Arch Latinoam Nutr.* 66(2):101-112, 2016.

ALBARRACÍN, S. L. & LAREO, L. R. “Modelo para simular la homeóstasis neuronal durante un influjo incrementado de calcio a través del canal asociado al receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato”. *Universitas Scientiarum.* 10:51-55, 2005.

ALBARRACÍN, S. L. & LAREO, L. R. “Modelo integrador para las rutas de señalización diferencial del receptor ionotrópico de glutamato activado por el N-metil-D-aspartato”. *Revista Ciencias de la Salud.* 5: 92-105, 2007.

ALBIN, R. L. & GREENAMYRE, J. T. “Alternative excitotoxic hypotheses”. *Neurology.* 42: 733-738, 1992.

ALVAREZ, V. A. & SABATINI, B. L. “Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines”. *Annu Rev Neurosci.* 30: 79-97, 2007.

AMBROZIAK, W.; FOURIE, C. & MONTGOMERY, J. M. “SAP97-mediated rescue of NMDA receptor surface distribution in a neuronal model of Huntington’s disease”. *Hippocampus.* 28(10): 707-723, 2018.

- BEAL, M. F. *et al.* “Kynurenine pathway measurements in Huntington’s disease striatum: Evidence for reduced formation of kynurenic acid”. *J Neurochem.* 55: 1327-1339, 1990.
- BERL, S. “Compartmentation of glutamic acid metabolism in developing cerebral cortex”. *J Biol Chem.* 240: 2047-2054, 1965.
- BETTLER, B. *et al.* “Cloning of a novel glutamate receptor subunit, GluR5: expression in the nervous system during development”. *Neuron.* 5: 583-595, 1990.
- BILLARD, J. M. “Changes in serine racemase-dependent modulation of NMDA receptor: impact on physiological and pathological brain aging”. *Front Mol Biosci.* 5: 106, 2018.
- BLIIM, N. *et al.* “Early transcriptome changes in response to chemical long-term potentiation induced via activation of synaptic NMDA receptors in mouse hippocampal neurons”. *Genomics.* 111(6): 1676-1686, 2019.
- BOGDANOV, M. B.; TJURMINA, O. A. & WURTMAN, R. J. “Consumption of a high dietary dose of monosodium glutamate fails to affect extracellular glutamate levels in the hypothalamic arcuate nucleus of adult rats”. *Brain Res.* 736: 76-81, 1996.
- BORCZYK, M. *et al.* “Neuronal plasticity affects correlation between the size of dendritic spine and its postsynaptic density”. *Sci Rep.* 9(1): 1693, 2019.
- BRADFORD, H. F.; BENNETT, G. W. & THOMAS, A. J. “Depolarizing stimuli and the release of physiologically active amino acids from the suspensions of mammalian synaptosomes”. *J Neurochem.* 21: 495-505, 1973.
- BRIGUGLIO, M. *et al.* “Dietary neurotransmitters: A narrative review on current knowledge”. *Nutrients.* 10(5): 591, 2018.
- BURKI, F. & KAESSMANN, H. “Birth and adaptive evolution of a hominoid gene that supports high neurotransmitter flux”. *Nature Genet.* 36: 1061-1063, 2004.
- CHOWDHURY, G. M. *et al.* “Glutamatergic and GABAergic neurotransmitter cycling and energy metabolism in rat cerebral cortex during postnatal development”. *J Cereb Blood Flow Metab.* 27(12): 1895-1907, 2007.
- CHRISTENSEN, H.; FYKSE, E. M. & FONNUM, F. “Uptake of glycine into synaptic vesicles isolated from rat spinal cord”. *J Neurochem.* 54: 1142-1147, 1990.

CIABARRA, A. M. *et al.* “Cloning and characterization of chi-1: A new developmentally regulated member of a novel class of the ionotropic glutamate receptor family”. *J Neurosci.* 15: 6498-6508, 1995.

CLINTON, S. M. & MEADOR-WOODRUFF, J. H. “Abnormalities of the NMDA receptor and associated intracellular molecules in the thalamus in schizophrenia and bipolar disorder”. *Neuropsychopharmacology.* 29: 1353-1362, 2004.

CURTIS, D. R. & JOHNSTON, A. R. “Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system”. *Ergeb Physiol.* 69: 97-188, 1974.

CURTIS, D. R. & WATKINS, J. C. “The excitation and depression of spinal neurons by structurally related amino acids”. *J Neurochem.* 6: 117-141, 1960.

DALE, H. H.; FELDBERG, W. & VOGT, M. “Release of acetylcholine at voluntary motor nerve ending”. *J Physiol.* 86: 353-380, 1936.

DUAN, S. *et al.* “P2X7 receptor-mediated release of excitatory amino acids from astrocytes”. *J Neurosci.* 23(4): 1320-1328, 2003.

DUGGAN, A. W. “The differential sensitivity to L-glutamate and L-aspartate of spinal interneurons and Renshaw cells”. *Exp Brain Res.* 19(5): 522-528, 1974.

ERREGER, K. *et al.* “Subunitspecific gating controls rat NR1/NR2A and NR1/NR2B NMDA channel kinetics and synaptic signalling profiles”. *J Physiol.* 563: 345-358, 2005.

ERRICO, F. *et al.* “The emerging role of altered D-aspartate metabolism in schizophrenia: new insights from preclinical models and human studies”. *Front Psychiatry.* 9: 559, 2018.

ESCOBAR, M. L. & BERMÚDEZ-RATTONI, F. “Long-term potentiation in the insular cortex enhances conditioned taste aversion retention”. *Brain Res.* 852: 208-212, 2000.

EVANS, C. E. *et al.* “Selective reduction of APP-BACE1 activity improves memory via NMDA-NR2B receptor-mediated mechanisms in aged PDAPP mice”. *Neurobiol Aging.* 75: 136-149, 2019.

EYIGOR, O.; MINBAY, Z. & KAFA, I. M. “Glutamate and orexin neurons”. *Vitam Horm.* 89: 209-222, 2012.

- FARBER, N. B. "NMDA Antagonists for treatment-resistant depression". *Handb Exp Pharmacol.* 250: 287-305, 2018.
- FERRAGUTI, F. & SHIGEMOTO, R. "Metabotropic glutamate receptors". *Cell Tissue Res.* 326(2): 483-504, 2006.
- FLORES-SOTO, M. E. *et al.* "Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits". *Neurologia.* 27: 301-310, 2012.
- FONNUM, F. "Determination of transmitter amino acid turnover". *Neuromethods.* 3: 201-209, 1985.
- FRANSEN, A. & SCHOUSBOE, A. "Excitatory amino acid-mediated cytotoxicity and calcium homeostasis in cultured neurons". *J Cereb Blood Flow Metab.* 12: 638-645, 1993.
- FULLER, R. W. "Pharmacology of brain epinephrine neurons". *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 22: 31-55, 1982.
- GAFFORD, G. M. & RESSLER, K. J. "GABA and NMDA receptors in CRF neurons have opposing effects in fear acquisition and anxiety in central amygdala vs. bed nucleus of the stria terminalis". *Horm Behav.* 76: 136-142, 2015.
- GASIC, G. P. & HEINEMANN, S. "Receptors coupled to ionic channels: the glutamate receptor family". *Curr Opin Neurobiol.* 1: 20-26, 1991.
- HAMBERGER, A. & NYSTROÖM, B. "Extra- and intracellular amino acids in the hippocampus during development of hepatic encephalopathy". *Neurochem. Res.* 9: 1181-1192, 1984.
- HAWKINS, R. A. *et al.* "Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids". *J Nutr.* 136: 218S-226S, 2006.
- HAYASHI, T. *Chemical physiology of excitation in muscle and nerve.* Tokyo, Nakayama-Shoten, 1956.
- HILL, A. V. "The mode of action of nicotine and curare determined by the form of the concentration curve and the method of temperature coefficients". *J Physiol.* 39: 361-373, 1909.
- HONER, M. *et al.* "Differentiation of glycine antagonist sites of N-methyl-D-aspartate receptor subtypes". *J Biol Chem.* 273: 11158-11163, 1998.

ISHII, T. *et al.* “Molecular characterization of the family of the N-methyl-D-aspartate receptor subunits”. *J Biol Chem.* 268: 2836-2843, 1993.

JÉZÉQUEL, J. *et al.* “Pathogenicity of antibodies against NMDA receptor: Molecular insights into autoimmune psychosis”. *Trends Neurosci.* 41(8): 502-511, 2018.

JOHNSTON, G. A. R. *et al.* “Central actions of ibotenic acid and muscimol”. *Biochem Pharmacol.* 17: 2488-2489, 1968.

JOURDAIN, P. *et al.* “Dual action of L-Lactate on the activity of NR2B-containing NMDA receptors: from potentiation to neuroprotection”. *Sci Rep.* 8: 13472, 2018.

KARAKAS, E. & FURUKAWA, H. “Crystal structure of a heteromeric NMDA receptor ion channel”. *Science.* 344: 992-997, 2014.

KASHIWAGI, K. *et al.* “Block and modulation of N-methyl-D-aspartate receptors by polyamines and protons: Role of amino acid residues in the transmembrane and pore-forming regions of NR1 and NR2 subunits”. *Mol Pharm.* 52: 701-713, 1997.

KIM, I. Y. *et al.* “Interaction between caffeine and polymorphisms of glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A (GRIN2A) and cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) on Parkinson’s disease risk”. *Mov Disord.* 33(3): 414-420, 2018.

KIMELBERG, H. K. *et al.* “Swelling-induced release of glutamate, aspartate, and taurine from astrocyte cultures”. *J Neurosci.* 10: 1583-1591, 1990.

KINOSHITA, A. *et al.* “Presynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR8, in the rhinencephalic areas: a light and electron microscope study in the rat”. *Neurosci Lett.* 207: 61-64, 1996.

KRAVITZ, E. A. “Acetylcholine, g-aminobutyric acid, and glutamic acid: Physiological and chemical studies related to their roles as neurotransmitter agents”. In: QUARTON, G. C.; MELNECHUK, T. & SCHMITT, F. O. (ed.). *The neurosciences: a study program.* New York, The Rockefeller University Press, 1967, pp. 433-444.

KREFT, M. *et al.* “Properties of Ca(2+)-dependent exocytosis in cultured astrocytes”. *Glia.* 46(4): 437-445, 2004.

LACOPUCCI, A. P. *et al.* “L-NOARG-induced catalepsy can be influenced by glutamatergic neurotransmission mediated by NMDA receptors in the inferior colliculus”. *Behav Brain Res.* 234(2): 149-154, 2012.

- LAMBUK, L. *et al.* “Antiapoptotic effect of taurine against NMDA-induced retinal excitotoxicity in rats”. *Neurotoxicology*. 70: 62-71, 2019.
- LANGLEY, J. N. “On the reactions of cells and nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and curare”. *J Physiol*. 33: 374-413, 1905.
- LAREO, L. R. & CORREDOR, C. “Ionotropic glutamate receptor activated by N-methyl-D-aspartate: a key molecule of conscious life”. *Med Hypotheses*. 63(2): 245-249, 2004.
- LAREO, L. R. & CORREDOR, C. “Molecular Correlate of Consciousness”. In: TURRINI, S. K. (ed.). *Consciousness and learning research*. New York, Nova Pubs, 2006, p. 97.
- LAREO, L. R. “El receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato, molécula clave de la conciencia”. *Universitas Scientiarum*. 11:13-33, 2006.
- LEE, C. H. *et al.* “NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture”. *Nature*. 511: 191-197, 2014.
- LEE, K. Y. *et al.* “NMDA receptors offer more than one functionality”. *Anesth. Analg.* 96: 1533-1534, 2003.
- LEE, W. J. *et al.* “Glutamine transport by the blood-brain barrier: a possible mechanism for nitrogen removal”. *Am J Physiol*. 274(4): C1101-C1107, 1998.
- LENT, R. *et al.* “How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision”. *Eur J Neurosci*. 35: 1-9, 2012.
- LIU, M. *et al.* “An association study between GRIN1, BDNF genes and bipolar disorder”. *Yi Chuan*. 29(1): 41-46, 2007.
- LUCAS, D. R. & NEWHOUSE, J. P. “The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina”. *Arch Ophthalmol*. 58: 193-214, 1957.
- MARWICK, K. F. M. *et al.* “Functional assessment of triheteromeric NMDA receptors containing a human variant associated with epilepsy”. *J Physiol*. 597(6): 1691-1704, 2019.
- MAYORQUIN, L. C. *et al.* “Connexin-mediated functional and metabolic coupling between astrocytes and neurons”. *Front Mol Neurosci*. 11: 118, 2018.

- MCBAIN, C. J. & MAYER, M. L. “N-Methyl-D-Aspartic acid receptor structure and function”. *Physiol Rev.* 74: 723-760, 1994.
- MCBEAN, G. J. “Cerebral cystine uptake: a tale of two transporters”. *Trends Pharmacol Sci.* 23(7): 299-302, 2002.
- MEDEIROS, P. *et al.* “Glutamatergic neurotransmission in the inferior colliculus influences intrastriatal haloperidol-induced catalepsy”. *Behav Brain Res.* 268: 8-13. 2014.
- MONGIN, A. A. & ORLOV, S. N. “Mechanisms of cell volume regulation and possible nature of the cell volume sensor”. *Pathophysiology.* 8: 77-88, 2001.
- MORIYAMA, Y. & YAMAMOTO, A. “Vesicular L-glutamate transporter in microvesicles from bovine pineal glands”. *J Biol Chem.* 270(38): 22314-22320, 1995.
- NAKANISHI, S. “Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function”. *Science.* 258(5082): 597-603, 1992.
- NAKAZAWA, K. *et al.* “NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory”. *Nat Rev Neurosci.* 5(5): 361-372, 2004.
- NIMCHINSKY, E. A.; SABATINI, B. L. & SVOBODA, K. “Structure and function of dendritic spines”. *Annu Rev Physiol.* 64: 313-353, 2002.
- NORENBERG, M. D. “Distribution of glutamine synthetase in the rat central nervous system”. *J Histochem Cytochem.* 27: 756-762, 1979.
- NORTH, R. A. “Molecular physiology of P2X receptors”. *Physiol Rev.* 82: 1013-1067, 2002.
- OMOTE, H. *et al.* “Vesicular neurotransmitter transporter: bioenergetics and regulation of glutamate transport”. *Biochemistry.* 50: 5558-5565, 2011.
- O’RIORDAN, K. J.; HU, N. W. & ROWAN, M. J. “Physiological activation of mGlu5 receptors supports the ion channel function of NMDA receptors in hippocampal LTD induction in vivo”. *Sci Rep.* 8: 4391, 2018.
- PALAZZO, E. *et al.* “Metabotropic glutamate receptor 7: From synaptic function to therapeutic implications”. *Curr Neuropharmacol.* 14(5): 504-513, 2016.
- PARPURA, V. *et al.* “Glutamate-mediated astrocyte-neuron signaling”. *Nature.* 369: 744-747, 1994.

PAUL, P. & DE BELLEROCHE, J. “The role of D-serine and glycine as co-agonists of NMDA receptors in motor neuron degeneration and amyotrophic lateral sclerosis (ALS)”. *Front Synaptic Neurosci.* 6: 10, 2014.

PEYROVIAN, B. *et al.* “The glycine site of NMDA receptors: A target for cognitive enhancement in psychiatric disorders”. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 92: 387-404, 2019.

PINES, G. *et al.* “Cloning and expression of a rat brain L-glutamate transporter”. *Nature.* 360: 464-467, 1992.

PLÁTENÍK, J.; KURAMOTO, N. & YONEDA, Y. “Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals”. *Life Sci.* 67: 335-364, 2000.

PRICE, M. T. *et al.* “Uptake of exogenous aspartate into circumventricular organs but not other regions of adult mouse brain”. *J Neurochem.* 42: 740-744, 1984.

RAGGUETT, R. M. *et al.* “Rapastinel - an investigational NMDA-R modulator for major depressive disorder: evidence to date”. *Expert Opin Investig Drugs.* 28(2): 113-119, 2019.

RENGACHARY, S. S. & ELLENBOGEN, R. G. (ed.). *Principles of neurosurgery.* Edinburgh, Elsevier Mosby, 2005.

ROSENMUND, C.; STERN-BACH, Y. & STEVENS, C. F. “The tetrameric structure of a glutamate receptor channel”. *Science.* 280: 1596-1599, 1998.

ROTHER, F.; BROSZ, M. & STORM-MATHISEN, J. “Quantitative ultrastructural localization of glutamate dehydrogenase in rat cerebellar cortex”. *Neuroscience.* 64: 1133-1146, 1994.

RUTTEN, E. P. A. *et al.* “Effect of glutamate ingestion on whole-body glutamate turnover in healthy elderly and patients with chronic obstructive pulmonary disease”. *Nutrition.* 22: 496-503, 2006.

SASAKI, T.; MATSUI, S. & KITAMURA, T. “Control of appetite and food preference by NMDA receptor and its co-agonist d-serine”. *Int J Mol Sci.* 17(7): 1081, 2016.

SCHÜLER, T. *et al.* “Formation of NR1/NR2 and NR1/NR3 heterodimers constitutes the initial step in N-methyl-D-aspartate receptor assembly”. *J Biol Chem.* 283: 37-46, 2008.

SEEBURG, P. H. “The TiPS/TINS lecture: the molecular biology of mammalian glutamate receptor channels”. *Trends Pharmacol Sci.* 14: 297-303, 1993.

SELF, R. L. *et al.* “The human immunodeficiency virus type-1 transcription factor Tat produces elevations in intracellular Ca²⁺ that require function of an N-methyl-D-aspartate receptor polyamine-sensitive site”. *Brain Res.* 995: 39-45, 2004.

SHARIF, Y. *et al.* “Blood brain barrier: A review of its anatomy and physiology in health and disease”. *Clin Anat.* 31(6): 812-823, 2018.

SOBOLEVSKY, A. I.; ROSCONI, M. P. & GOUAUX, E. “X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-subtype glutamate receptor”. *Nature.* 462: 745-756, 2009.

SONG, Q. *et al.* “NMDA receptor-mediated Ca²⁺ influx in the absence of Mg²⁺ block disrupts rest: activity rhythms in drosophila”. *Sleep.* 40(12), 2017.

SONNEWALD, U. & SCHOUSBOE, A. “Introduction to the glutamate-glutamine cycle”. *Adv Neurobiol.* 13:1-7, 2016.

STILES, J. & JERNIGAN, T. L. “The basics of brain development”. *Neuropsychol Rev.* 20(4): 327-348, 2010.

STORCK, T. *et al.* “Structure, expression and functional analysis of Na⁺-dependent glutamate/aspartate transporter from rat brain”. *Proc Natl Acad Sci.* 89: 10955-10959, 1992.

SUCHANEK, B.; SEEBURG, P. H. & SPRENGEL, R. “Gene structure of the murine N-methyl D-aspartate receptor subunit NR2C”. *J Biol Chem.* 270: 41-44, 1995.

SÜDHOF, T. C. “Towards an understanding of synapse formation”. *Neuron.* 100(2): 276-293, 2018.

SUN, R. Q. *et al.* “Suppression of neuropathic pain by peripheral electrical stimulation in rats: mu-opioid receptor and NMDA receptor implicated”. *Exp Neurol.* 187: 23-29, 2004.

TABISH, M. & TICKU, M. K. “Alternate splice variants of mouse NR2B gene”. *Neurochem Int.* 44: 339-343, 2004.

TANABE, Y. *et al.* “A family of metabotropic glutamate receptors”. *Neuron.* 8: 169-179, 1992.

- TANG, Y-P. *et al.* “Genetic enhancement of learning and memory in mice”. *Nature*. 401: 63-69, 1999.
- TASKER, J. G. *et al.* “Glial regulation of neuronal function: from synapse to systems physiology”. *J Neuroendocrinol*. 24: 566-576, 2012.
- TEHSE, J. & TAGHIBIGLOU, C. “The overlooked aspect of excitotoxicity: Glutamate-independent excitotoxicity in traumatic brain injuries”. *Eur J Neurosci*. 49(9): 1157-1170, 2018.
- TERUNUMA, M. “Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling”. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 94(10): 390-411, 2018.
- THOMSEN, C. *et al.* “L-2-amino-4-phosphonobutyrate (L-AP4) is an agonist at the type IV metabotropic glutamate receptor which is negatively coupled to adenylate cyclase”. *Eur J Pharmacol*. 227: 361-362, 1992.
- VILLEGAS, V. E.; ZARANTE, I. & LAREO, L. R. “Estudio preliminar de los polimorfismos del gen GRIN-1 del receptor NMDA en una población sana colombiana”. *Universitas Scientiarum*. 11: 49-21, 2006.
- WALTEREIT, R. & WELLER, M. “Signaling from cAMP/PKA to MAPK and synaptic plasticity”. *Mol Neurobiol*. 27: 99-106, 2003.
- WANG, H. *et al.* “Protective role of NMDAR for microwave-induced synaptic plasticity injuries in primary hippocampal neurons”. *Cell Physiol Biochem*. 51(1): 97-112, 2018.
- WANG, J. Q.; FIBUCH, E. E. & MAO, L. “Regulation of mitogen-activated protein kinases by glutamate receptors”. *J Neurochem*. 100: 1-11, 2007.
- WANG, R. & REDDY, P. H. “Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer’s disease”. *J Alzheimers Dis*. 57(4): 1041-1048, 2017.
- WARR, O.; TAKAHASHI, M. & ATTWELL, D. “Modulation of extracellular glutamate concentration in rat brain slices by cystine–glutamate exchange”. *J Physiol*. 514: 783-793, 1999.
- WASHBOURNE, P.; BENNETT, J. E. & MCALLISTER, A. K. “Rapid recruitment of NMDA receptor transport packets to nascent synapses”. *Nat Neurosci*. 5: 751-759, 2002.

WATKINS, J. C. “The synthesis of some acidic amino acids possessing neuropharmacological activity”. *J Med Pharm Chem.* 5: 1187-1199, 1962.

WATKINS, J. C.; CURTIS, D. R. & BISCOE, T. J. “Central effects of beta-N-oxalyl-alpha, beta-diaminopropionic acid and other lathyrus factors”. *Nature.* 211(5049): 637, 1966.

WEIL-MALEHERBE, H. “Significance of glutamic acid for the metabolism of the nervous tissue”. *Physiol Rev.* 30: 549-545, 1950.

YANG, J. *et al.* “Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons”. *PNAS.* 111(33): 12228-12233, 2014.

YUAN, S. & BURRELL, B. D. “Interaction between NMDA receptor- and endocannabinoid-mediated modulation of nociceptive synapses”. *Sci Rep.* 9(1): 1373, 2019.

YUDKOFF, M. *et al.* “Brain glutamate metabolism: neuronal-astroglial relationships”. *Dev Neurosci.* 15: 343-350, 1993.

ZENI, L. A. *et al.* “Glutamatergic control of food intake in pigeons: effects of central injections of glutamate, NMDA, and AMPA receptor agonists and antagonists”. *Pharmacol Biochem Behav.* 65: 67-74, 2000.

ZOREC, R. *et al.* “Astrocytic vesicles and gliotransmitters: Slowness of vesicular release and synaptobrevin2-laden vesicle nanoarchitecture”. *Neuroscience.* 323: 67-75. 2016.